

· 专题 ·

儿童遗传性心律失常的诊治进展

冯琳¹, 张秀芳²

(1.河北医科大学第二医院 儿科, 河北 石家庄 050000; 2.厦门大学附属翔安医院 儿科, 福建 厦门 361100)

摘要: 回顾在遗传性心律失常领域最新发表的相关研究, 主要关注与儿童心源性猝死关系密切的离子通道病, 包括长 QT 综合征(LQTS)、短 QT 综合征(SQTS)、Brugada 综合征(BrS)和儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(CPVT), 总结它们在发病机制及诊治方面的进展。

关键词: 心律失常, 心性; Brugada 综合征; 心动过速, 室性; 猝死, 心脏; 婴儿猝死

中图分类号: R541.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2019)03-0207-05

doi: 10.3969/j.issn.1004-583X.2019.03.003

Progress of inherited arrhythmia in children

Feng Lin¹, Zhang Xiufang²

1.Department of Pediatric, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China;

2.Department of Pediatric, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361100, China

Corresponding author: Feng Lin, Email: seyfl@aliyun.com

ABSTRACT: Recent and relevant research published in the field of inherited arrhythmias were reviewed, focusing on the 'channelopathies' that are associated with sudden cardiac death (SCD) in children, including long QT syndrome (LQTS), short QT syndrome (SQTS), Brugada syndrome (BrS), and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT).

KEY WORDS: arrhythmias, cardiac; brugada syndrome; tachycardia, ventricular; death, sudden, cardiac; sudden infant death



冯琳, 河北医科大学第二医院儿科心血管专业主任医师, 硕士研究生导师。擅长小儿心律失常、心肌炎、心肌病、川崎病、晕厥、心力衰竭等的诊断与治疗。中华医学会儿科分会心血管学组委员; 中华医学会心电生理和起搏分会小儿心律学工作委员会委员; 中国医师协会儿科医师分会儿童晕厥专业委员会委员; 河北省儿童健康学会心血管专业委员会主任委员; 河北省药学会罕见病药专业委员会副主任委员。

遗传性心律失常, 通常指心脏结构正常易发生恶性心律失常 (life-threatening arrhythmic event, LAE) 的离子通道病, 可导致儿童和青少年的心源性猝死 (见表 1), 主要包括: 长 QT 综合征 (LQTS)、短 QT 综合征 (SQTS)、Brugada 综合征 (BrS) 和儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速 (CPVT)。

1 心源性猝死

心源性猝死发生率受性别和种族的影响, 原因不明^[1], 儿童心源性猝死按年龄划分为两种, 其流行病学和潜在的发病机制不同^[2]。

表 1 与遗传性心律失常相关的基因

遗传性心律失常	相关基因
LQTS	KCNQ1*; KCNH2*; SCN5A*; ANK2; KCNE1; KCNE2; KCNJ2; CACNA1c; CAV3; SCN4B; AKAP9; SNTA1; KCNJ5; CALM; TRDN
BrS	SCN5A*; GPD1; CACNA1C*; CACNB2b*; SCN1B; KCNE3; SCN3B; KCNJ8; CACNA2D1; MOG1; KCNE5; KCND3; HCN4; SLMAP; TRPM4*; SCN2B; SCN10A*; HEY2; PKP2; ABC9*
SQTS	KCNH2; KCNQ1; KCNJ2; CACNA1C; CACNB2; CACNA2D1
CPVT	RYR2*; CASQ2; TRDN; CALM1

注: * 在患者中的检出率 ≥ 5%

1 岁以下的婴儿猝死, 称婴儿猝死综合征 (sudden infant death syndrome, SIDS), 发生率较高, 在西方国家, 10 万活产婴儿中有 10~80 例发生 SIDS^[3]。SIDS 可能是遗传因素与环境因素共同作用的复杂事件, 为了发现遗传性心律失常在这些夭折儿童中的作用, Hertz 等^[3]收集了 47 例 SIDS 的病例, 这些患者并没有携带 LQTS 最常见的 3 种相关基因突变 (可引起 LQT1、LQT2、LQT3), 应用高通量测序技术 (NGS), 通过 100 个与遗传性心脏病有关的基因筛查, 发现 47 例中有 8 例 (17%) 携带基因变异, 与遗传性心律失常相关, 分别为: 3 例 CPVT、2

通信作者: 冯琳, Email: seyfl@aliyun.com 13831126898

例 BrS、3 例 LQTS。但其中一些基因变异同样存在于正常对照组,对于一种罕见的遗传性心律失常来说,其发生率过高(比如 TRPM4 离子通道的 W525 位点突变),此外缺乏家系共分离分析,导致基因型与表型之间的相关性不清晰,遗传性心律失常与 SIDS 之间的关系,还需要进一步的研究,才能得出结论。

相反,1 岁以上的儿童心源性猝死相对罕见,有关 1 岁以上的儿童心源性猝死的流行病学及病因缺乏精确的数据研究。最近,Bagnall 等^[4]收集了 2010—2012 年澳大利亚和新西兰 144 例儿童和青少年心源性猝死的病例,基于这些数据,作者估计在 1~20 岁年龄组中,心源性猝死的发生率为每 10 万人中有 1.5 例。这些病例都做了完整的尸检和毒物学分析,没有发现明显的心脏异常,144 例中 91 例(63%)(其中男性 70 例,占 78%)被归类为不明原因的心源性猝死,通过做 50 多个基因筛查,包括遗传性心律失常疾病、遗传性心肌病、其他心脏疾病、癫痫相关的基因,发现 91 例患者中 14 例(15%)有与临床表现相关的心脏基因突变,其中 9 例是心肌病相关基因,5 例遗传性心律失常相关基因(3 例 LQTS,1 例 CPVT,1 例

Brs)。

Bagnall 等^[4]的研究数据表明,儿童心源性猝死中,高达 15% 为遗传性心脏病包括(遗传性心律失常),提示对这样的病例应该仔细进行基因检测并详细解读,来作为传统尸体解剖的补充,这样有助于确诊儿童心源性猝死的病因^[5]。

2 长 QT 综合征(LQTS)

LQTS 是由于心室肌复极延长,体表心电图 QT 间期延长,易发生危及生命的 LAE,导致心源性猝死,临床上可表现为心脏骤停,或记录到室性心动过速引起的晕厥。

根据目前的指南:发生心脏骤停或晕厥患者心电图 QTc>460 ms;或无症状但 QTc>480 ms,可诊断 LQTS,QT 的测量方法见图 1^[5]。多数致 LQTS 的基因突变呈不完全外显性,因此多达 1/3 的致病基因携带者 QTc 是正常的,由于这些临床上“静默”的基因变异携带者,比一般人群有更高的恶性心律失常的发生风险,应该进行相应的治疗。无论 QTc 是否延长,基因型呈阳性的 LQTS 患者,所有的一级亲属都需要做基因筛查。

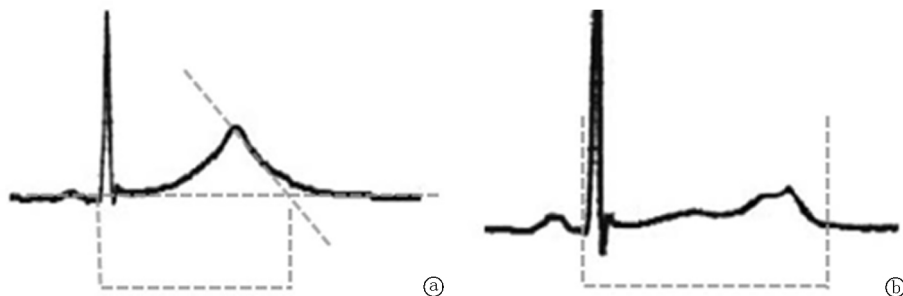


图 1 QT 间期的测量:从 QRS 波的开始到 T 波的结束。在 LQTS 中,通常可以看到不同形态的 T 波,需要不同的方法来测量 QT 间期 a. T 波呈宽基底形,下降支较平坦时,很难精确地判断 T 波终点,可以使用切线法:自 T 波的顶点到 T 波下降支最陡处的一点画一直线,其与等电位线的交点为 T 波终点。b. T 波形态正常,下降支较直, T 波终点易于判断,QT 间期可以直接测量

LQTS 患者通常临床上无明显的心脏收缩及舒张功能障碍,因此被认为心脏收缩功能是正常的。2016 年,Lang 等^[6]在动物模型中展示了 LQTS 的心室肌复极延长及离散,使心动周期延长,这样虽然不会引起显著的心脏机械障碍,但可导致心肌收缩时间变长、舒张延迟,心肌收缩的不均一性增加,这是发生和维持心律失常的基础。为了进一步验证,2017 年,同一团队对 9 例 LQTS 儿童和 9 例年龄、性别匹配的对照组做了对比性研究。采用基于核磁共振检查(MRI)的方法评估心脏的收缩与舒张功能。虽然 9 例 LQTS 儿童临床无心脏舒缩功能障碍,但 MRI 显示心脏收缩时间显著延长,舒张延迟,与对照组相比,产生了广泛的心肌机械收缩弥散^[7]。这两

项研究初步揭示了心脏细微的机械收缩功能失调,在 LQTS 患者危险分层中的作用,最终可能会转换为其他的离子通道病^[5]。

LQTS 治疗方面首先是使所有患者保持正常的生活方式,避免触发心律失常。包括:避免应用延长 QT 间期的药物,如大环内酯类、喹诺酮类、促胃肠动力药等;LQT1 患者应放弃紧张剧烈的运动,比如竞技体育尤其游泳,LQT2 患者注意避免突发的噪音,比如闹铃。关于竞技体育活动,仍然存在争议:新的美国指南没有对 LQTS 患者采取禁忌,特别是对没有临床表现的“静默携带者”^[8],而目前的欧洲指南坚决反对这样的做法^[9]。医生在评估 LQTS 运动员参与竞技体育资格时,还应该参考自己国家的标准。

β 受体阻滞剂是治疗 LQTS 的主要药物,包括经基因诊断是 LQTS 而 QTc 正常的携带者,首选纳多洛尔 $1\sim 2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,逐渐加量到耐受剂量。 β 受体阻滞剂在 LQT1 中疗效突出,主要是通过抑制交感神经兴奋起作用。大多数 β 受体阻滞剂不能缩短 QT 间期,反而在 LQT2 或 LQT3 等患者因为减慢心率而延长动作电位时程和 QT 间期,而诱发心律失常。

LQT3 是由于内源性及增大的晚钠电流,导致心肌细胞动作电位时程延长、QT 间期延长,促发早后除极进而发生 LAE。大剂量的普萘洛尔 $3\sim 5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 可以部分抑制晚钠电流。而部分 β 受体阻滞剂虽然可部分抑制晚钠电流,但同时有心率减慢时晚钠电流增加,诱发心律失常的风险^[10]。钠通道阻滞剂可抑制晚钠电流,缩短动作电位时程及 QTc 间期,本身具有抗室性心律失常作用,在 LQT3 患者属基因特异性及离子通道特异性的治疗,值得推荐^[10],比如传统的 IB 类抗心律失常药美西律,在一些临床研究中已经显示出了良好的治疗效果,32 例 LQT3 患者(56%男性,平均年龄 22 岁)长期应用美西律,平均治疗时间 3 年,LAEC 的发生率从治疗前的 10.3% 下降到治疗中的 0.7%^[11]。

选择性晚钠电流抑制剂可以特异性地抑制 LQT3 患者增大的晚钠电流,而较弱抑制峰钠电流,新型选择性晚钠电流抑制剂雷诺嗪和 eleclazine 可能是治疗 LQT3 很有前途的药物,在部分患者可大部分甚至完全逆转 QT 延长。如果选择性晚钠电流抑制剂的有效性进一步被证实后,可能使一部分患者避免在儿童期植入心脏除颤器(ICD)^[10]。

3 Brugada 综合征(BrS)

BrS 有典型心电图特征,无明显结构性心脏病,LAEC 发生率高,容易发生在休息时。BrS 的诊断:心电图在第 2、3、4 肋间 $V_1\sim V_2$ 导联中 ≥ 1 个导联 ST 段弓形抬高 $\geq 2\text{ mm}$ (1 型形状),这种方法不同于 2005 年的 BrS 诊断标准,后者要求只有在第 4 肋间出现 ST 段抬高才能诊断。电生理与解剖研究表明,右心室流出道(RVOT)在胸部的体表投影即是 BrS 心电图异常的起源位置,见图 2。根据 2015 年新的诊断标准,导联定位是诊断 Brugada 的主要依据。该患儿的 BrS 图形出现在右胸前导联(右胸骨旁和第 2 肋间),而第 4 肋间并无特征性 ST 抬高^[5]。虽然最初发现 BrS 是在一个发病率很高的儿童群体(8 岁以下占到 3/8),但到目前关于儿童 BrS 的研究很少。

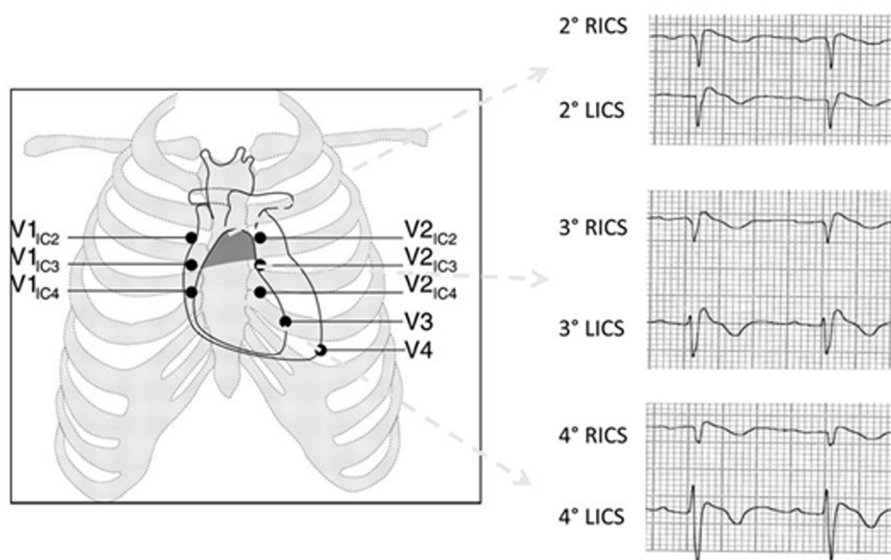


图 2 典型的 1 型 BrS 的心电图 患儿,11 岁,SCN5A 基因突变(c2131 A>T),导致 Nav1.5 通道的功能缺失而致病

2016 年,Andorin 等^[12]随访 106 例 19 岁以下的 BrS 患者,其中 20 例(20%)在诊断时即出现症状,36 例(34%)心电图显示自发性 1 型 BrS 图形,在平均 5 年的随访期间 10 例患者出现 LAEC(发生率为每年 2%)。在被评估的风险指标中,最显著的是体表心电图呈自发性 1 型 BrS 图形和有症状史,而无症状或因药物诱导出现 BrS 图形的患者有相对低的 LAEC

风险。

由于目前尚无有效的药物治疗,BrS 高危患者应安装植入式 ICD,在 Andorin 等^[12]的研究中,ICD 植入后的严重并发症发生率极高(47%),质疑了 ICD 应用的安全性,对于儿童 BrS,风险更令人担忧,制定出儿童 BrS 可靠的危险分层并寻求有效的治疗措施,是今后努力的方向。

4 短QT综合征(SQTS)

SQTS是一种罕见的遗传性心脏离子通道病,心脏复极过程加速是发生LAE的基础。尽管明确的SQTS相关基因数量相对较多,但临床上基因的检出率仅为15%^[13-14]。对SQTS的首次描述是在2000年,目前全世界仅有200例确诊患者。2015年最新指南中的诊断标准:QTc≤340 ms可诊断;QTc≤360 ms,同时具备以下1条或多条可诊断:①明确的致病基因突变;②SQTS家族史;③40岁之前猝死家族史;④无心脏疾病、而室性心动过速或心室颤动发作幸存者^[2]。

儿童SQTS的临床表现很严重,1岁之内心脏骤停的发生率是4%^[14]。值得注意的是,女性患者在一生中发生LAE的风险变化不大,而男性在青春后期发生LAE的风险会增高,可能是由于雄激素刺激引起QTc间期缩短^[13, 15]。比如Jørgensen等^[16]发现,应用睾丸素治疗克氏综合征(Klinefelter)患者的QTc间期,比未经治疗的对照组短;Vrtovc等^[17]研究也显示多囊卵巢综合征患者QTc缩短。

对SQTS的临床特征风险分层是主要挑战,临床表现和心电图参数,包括QTc间期,均不能将LAE事件的风险成功分层,仅心脏骤停的幸存者被认定是最高风险^[2]。因此最新指南强烈推荐SQTS患者植入ICD,但是对无症状患者的有效性不明确。

一些研究已经证明了抗心律失常药如奎尼丁有延长QTc间期的作用,可避免LAE的发生^[15]。对于有症状的患者推荐应用药物治疗,特别是没有植入ICD的患者,以及无症状但有心源性猝死家族史的患者。SQTS儿童需要积极的治疗来预防发生LAE,在SQTS家族,出生1年内LAE发生率极高,出生时应该严密监测心电图。

5 儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(CPVT)

CPVT的特点是在运动和突然情绪改变时,出现肾上腺素诱导的双向和多形性室性心动过速,导致晕厥和心源性猝死。CPVT患者在运动及运动负荷试验时,室性心律失常的出现呈高度重复性,即发生室性心律失常的心率阈值每次均相似,一般在110~130次/min。

已知两种主要的致CPVT基因突变都与钙调节基因有关:①常染色体显性遗传,为RyR2基因突变编码的RyR受体(约占到CPVT的55%),最多见;②常染色体隐性遗传,为CASQ2基因突变编码的心肌肌钙蛋白(占到5%)。Gray等^[18]报道了1例与CASQ2(Lys180Arg)错义变异相关的CPVT,呈常染色体显性遗传,这个澳大利亚家族中有多发猝死

和心脏骤停病史,因此,建议在RyR2阴性的散发病例中要注意筛查CASQ2基因。

β受体阻滞剂是CPVT的一线治疗药物,运动负荷试验是否诱发室性心律失常可以作为评估β受体阻滞剂的疗效及调整药物剂量的手段。建议首选长效β受体阻滞剂(如纳多洛尔),β受体阻滞剂治疗过程中仍发生心脏骤停者,指南推荐同时给予氟卡尼作为辅助治疗。

Padfield等^[19]报道了8例CPVT患者单独使用氟卡尼治疗的经验,这8例患者均因不能耐受β受体阻滞剂,改为口服氟卡尼(其中2例是心脏骤停,2例是运动诱导晕厥,4例是无症状患者)。值得注意的是,在氟卡尼治疗期间,8例患者中有5例(1例曾有过心脏骤停史)在运动负荷试验中,心律失常并无改善,因此不建议对高危CPVT患者使用氟卡尼单一药物治疗。

在未来的CPVT治疗中,令人瞩目的是基因治疗,目的是恢复基因的正常功能。Denegri等^[20]的实验表明,将携带有野生型CASQ2基因的腺相关病毒载体(AAV9)引入携带纯合子Arg33Gln CASQ2基因突变的小鼠心脏,可以长期抑制CPVT的严重症状。该病毒成功地抑制了肾上腺素诱导的LAE;恢复了心肌肌钙蛋白2的生理表达及其与肌浆网其他蛋白的相互作用;恢复了肌浆网中钙释放单位异常的电生理和超微结构。

最近,Bongianino等^[21]实现了用基因方法治疗RyR2基因上携带R4496C突变的CPVT小鼠模型:他们研发了一种突变特异性的静默RNA,能以等位基因特异性方式使突变mRNA静默,然后以AAV9为载体引入到小鼠心脏,能显著诱导野生型蛋白恢复表达,而且上述治疗可以在细胞水平和动物模型水平降低肾上腺素诱发的心律失常,恢复异常的肌浆网、T管和线粒体超微结构。这些数据支持了基因治疗在人类不同基因突变的动物模型中的疗效,将来会在显性和隐性遗传方式的CPVT患者治疗中发挥作用。

精确的流行病学研究已经明确了遗传性心脏疾病在儿童心源性猝死中的作用,对儿童遗传性心律失常的病因和发病机制有了很多认识。然而,为了达到特异性精准治疗,从准确风险分层、到包括遗传背景、临床特征在内的个性化治疗,还需要更多的研究^[5]。

参考文献:

- [1] Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death[J]. Circ Res,

- 2015, 116(12):1887-1906.
- [2] Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death[J]. Eur Heart J, 2015, 36(41):2793-2867.
 - [3] Hertz CL, Christiansen SL, Larsen MK, et al. Genetic investigations of sudden unexpected deaths in infancy using next-generation sequencing of 100 genes associated with cardiac diseases[J]. Eur J Hum Genet, 2016, 24(6):817-822.
 - [4] Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults [J]. N Engl J Med, 2016, 374(25):2441-2452.
 - [5] Vacanti G, Maragna R, Priori SG, et al. Genetic causes of sudden cardiac death in children: inherited arrhythmogenic diseases[J]. Curr Opin Pediatr, 2017, 29(5):552-559.
 - [6] Lang CN, Menza M, Jochem S, et al. Electro-mechanical dysfunction in long QT syndrome: role for arrhythmogenic risk prediction and modulation by sex and sex hormones[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2016, 120(1-3):255-269.
 - [7] Brado J, Dechant MJ, Menza M, et al. Phase-contrast magnet resonance imaging reveals regional, transmural, and base-to-apex dispersion of mechanical dysfunction in patients with long QT syndrome[J]. Hear Rhythm, 2017, 14(9):1388-1397.
 - [8] Maron BJ, Zipes DP, Kovacs RJ. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: preamble, principles, and general considerations[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(21):2343-2349.
 - [9] Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2005, 26(14):1422-1445.
 - [10] 张庆, 李刚, 吴林. 原发性长 QT 综合征 3 型药物治疗的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(5):411-414.
 - [11] Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, et al. Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(9):1053-1058.
 - [12] Andorin A, Behr ER, Denjoy I, et al. Impact of clinical and genetic findings on the management of young patients with Brugada syndrome[J]. Hear Rhythm, 2016, 13(6):1274-1282.
 - [13] Mazzanti A, Underwood K, Nevelev D, et al. The new kids on the block of arrhythmogenic disorders: short QT Syndrome and early repolarization[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2017, 28(10):1226-1236.
 - [14] Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(13):1300-1308.
 - [15] Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(6):587-595.
 - [16] Jørgensen IN, Skakkebaek A, Andersen NH, et al. Short QTc interval in males with klinefelter syndrome-influence of CAG repeat length, body composition, and testosterone replacement therapy[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2015, 38(4):472-482.
 - [17] Vrtovec B, Meden-Vrtovec H, Jensterle M, Radovancevic B. Testosterone-related shortening of QTc interval in women with polycystic ovary syndrome[J]. J Endocrinol Invest, 2008, 31(7):653-655.
 - [18] Gray B, Bagnall RD, Lam L, et al. A novel heterozygous mutation in cardiac calsequestrin causes autosomal dominant catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. Heart Rhythm, 2016, 13(8):1652-1660.
 - [19] Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KV, et al. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of β -blockade[J]. Heart Rhythm, 2016, 13(2):609-613.
 - [20] Denegri M, Bongianino R, Lodola F, et al. Single delivery of an adeno-associated viral construct to transfer the CASQ2 gene to knock-in mice affected by catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia is able to cure the disease from birth to advanced age[J]. Circulation, 2014, 129(25):2673-2681.
 - [21] Bongianino R, Denegri M, Denegri M, et al. Allele specific silencing of mutant mRNA rescues ultrastructural and arrhythmic phenotype in mice carriers of the R4496C mutation in the ryanodine receptor gene (RYR2)[J]. Circ Res, 2017, 121(5):525-536.

收稿日期:2019-03-06 编辑:王秋红